

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/08221



REC'D	30 AUG 2004
WIPO	PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 36 211.8

Anmeldetag: 7. August 2003

Anmelder/Inhaber: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
56626 Andernach/DE

Bezeichnung: Dermales oder transdermales therapeutisches
System enthaltend eine Abdeckfolie mit Barrieref-
wirkung

IPC: A 61 L, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 29. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Reinhus

**Dermales oder transdermales therapeutisches System enthaltend eine
Abdeckfolie mit Barrierefunktion**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales oder transdermales

5 therapeutisches System enthaltend eine Abdeckfolie mit Barrierefunktion gegen
Gase, Aromen und leicht flüchtige Stoffe, das dadurch gekennzeichnet ist, dass
die Abdeckfolie aus mindestens aus einer Trägerschicht und mindestens einer
Schicht aus einem anorganisch-organischen Hybridpolymeren (Ormocer®)
besteht.

10

Dermale therapeutische Systeme sind solche, die einen pharmazeutischen,
topisch wirkenden Stoff in Kontakt mit dem erkrankten Hautabschnitt bzw. dem
darunter liegenden erkrankten Muskel bringen; dazu gehören alle sogenannten
medizinischen Pflaster. Transdermale therapeutische Systeme hingegen

15 befördern den Wirkstoff durch die Haut hindurch in den Blutkreislauf und wirken
somit systemisch.

Beide Systeme bestehen im wesentlichen aus einer Abdeckfolie (Rückschicht,
Backinglayer), einem Wirkstoffreservoir bzw. einer wirkstoffhaltigen Matrix und
einer abziehbaren Schutzfolie (Release liner). Die Abdeckfolie bleibt auch
20 während der Applikation am dermalen bzw. transdermalen therapeutischen
System, um die wirkstoffhaltige Matrix oder das wirkstoffhaltige Reservoir
einerseits mechanisch zu schützen, andererseits den Wirkstoff entweder vor dem
Einfluss von Gasen z. B. Sauerstoff und Wasserdampf zu schützen oder das
teilweise Verdampfen eines leicht flüchtigen Wirkstoffs oder eines Aromas zu
25 verhindern.

Sowohl die Abdeckfolie, die als Rückschicht dient, als auch die abziehbare
Schutzfolie bestehen im allgemeinen aus organischen Polymeren. Geeignete
Materialien dafür sind beispielsweise: Polyethylen niederer Dichte (LDPE) und
30 hoher Dichte (HDPE), Polypropylen (PP), Polyamid (PA), Polyvinylchlorid (PVC),
Polyvinylester, Polyethylentherephthalat (PET), Mischungen dieser Polymere, oder
Copolymere aus mindestens zwei Monomeren der vorstehend genannten

Polymere. Da die Abdeckfolie während der Anwendung auf der Haut verbleibt, sollte sie möglichst dehnbar sein, um einen entsprechenden Tragekomfort bei Patienten zu gewährleisten. Starre Folien führen zur Faltenbildung und zum Einschneiden in die Haut, elastische Folien können beim Tragen ein

- 5 Spannungsgefühl erzeugen. Als dehnbare Abdeckfolien kommen insbesondere LDPE und HDPE infrage. Alle vorstehend genannten Polymere, insbesondere aber die beiden Polyethylen besitzen jedoch den Nachteil, dass sie mehr oder weniger gute Speichersysteme für Wirkstoffe darstellen. Dadurch besteht die Gefahr, dass Wirkstoff aus dem Reservoir oder der wirkstoffhaltigen Matrix während der Lagerung und/oder der Anwendung über den Gasraum in die Abdeckfolie bis zur Sättigungskonzentration migriert. Dadurch wird der für die Permeation durch die Haut in der Matrix bzw. dem Reservoir zur Verfügung stehende Wirkstoff minimiert und die Abgabekinetik des dermalen bzw. transdermalen therapeutischen Systems minimiert.; darüber hinaus verändert sich 10 die Kinetik des Systems in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer.
- 15

- Es ist bereits vorgeschlagen worden, die Durchlässigkeit von dehnbaren Polymerschichten für Gase oder flüchtige Wirkstoffe durch die Kombination von Polymeren mit Metallschichten, z. B. durch eine Aluminium-beschichtung, oder 20 auch durch Beschichtung mit Metalloxiden herabzusetzen oder ganz zu unterbinden. Leider wird durch eine solche Kombination jedoch die Dehnbarkeit solcher Systeme stark beeinträchtigt.

- Die vorliegende Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, dermale oder 25 transdermale therapeutische Systeme mit Abdeckfolien, welche eine gute Dehnbarkeit und gleichzeitig eine hervorragende Barrierefunktion hinsichtlich leicht flüchtiger Wirkstoffe bzw. Wirkstoffen mit hohem Dampfdruck sowie der Migration von Wirkstoffmolekülen besitzen, zu entwickeln.
- 30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass man als Abdeckfolien solche aus organischen Polymeren verwendet, die mit einem anorganisch-organischen Hybridpolymeren, einem sogenannten Ormocer®, beschichtet sind.

Anorganisch-organische Hybridpolymere, sogenannte Ormocere sind seit einigen Jahren bekannt. Sie werden in zwei Stufen auf die folgende Weise hergestellt: Zunächst Aufbau eines anorganischen Netzwerkes durch kontrollierte Hydrolyse 5 und Kondensation von organisch modifizierten Siliciumoxiden, wobei auch eine Cokondensation mit anderen Metallalkoxiden (Ti-, Zr-, Al-Alkoxiden) möglich ist. Dann, in einem zweiten Schritt, reagieren die polymerisierbaren Gruppen, die mit 10 den anorganischen Netzwerk verbunden sind, miteinander in der Folge von thermischer oder UV-Behandlung. Ein solches Hybridpolymer besitzt dann die in der Figur 1 wiedergegebenen „Strukturformel“.

Herstellung und Eigenschaften von Ormocer® sind in den im folgenden aufgeführten Veröffentlichungen beschrieben worden:
EP 0 358 011 A2; EP 0 373 451 A1; EP 0 610 831 A2; EP 0 644 908 B1; EP 0 792 15 946 A1; EP 0 934 989 A
Auf den Offenbarungsgehalt dieser Veröffentlichungen wird hier ausdrücklich Bezug genommen.

Während es bisher nicht gelungen ist, Abdeckfolien für dermale oder transdermale 20 Systeme mit guten Barriereeigenschaften und der gleichzeitigen Fähigkeit zur (bleibenden) Dehnung herzustellen, wurde nun überraschenderweise gefunden, dass eine Beschichtung von Polymerfolien mit Ormoceren, deren gute Barrierefähigkeit bereits bekannt ist, zu Abdeckfolien mit einer nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigten (nicht-elastischen) Dehnbarkeit führen.
Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten, da in den oben aufgeführten 25 Veröffentlichungen nicht nur die guten Barriereeigenschaften der mit Ormocer beschichteten Materialien hervorgehoben werden, sondern auch auf das Erzielen einer drastisch verbesserten mechanischen Stabilität (EP 0 792 846 A1, S.2, Z. 58-59) hingewiesen wird. Gerade dieser Hinweis jedoch wird de Fachmann 30 vermuten lassen, daß den beschriebenen Verbundsystemen Eigenschaften wie Dehnbarkeit, insbesondere die Fähigkeit zu nicht-elastischer, d.h. bleibender Dehnung weitgehend oder völlig fehlen werden.

Zur Untersuchung der Eignung von Ormocer®-beschichteten Abdeckfolien wurde eine 175 µm Dicke HDPE-Folie mit einem Ormocer®-Lack der oben genannten Zusammensetzung beschichtet. Die beidseitig beschichteten Folien wurden in 5 einen Gasraum mit Nikotin eingebracht und die Wirkstoffaufnahme der Folien nach 4- und 8-wöchiger Inkubationszeit bei 40°C bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Figur 2 dargestellt.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Abdeckfolien eine 10 gute Dehnbarkeit besitzen und die Barriereeigenschaften auch im gedehnten Zustand erhalten bleiben. Um das zu zeigen wurde eine mit dem Hybridpolymer Ormocer®-beschichtete HDPE-Folie um 3 % gedehnt und die Wirkstoffaufnahme nach 4- und 8-wöchiger Exposition gegenüber Nikotin bestimmt. Die Ergebnisse sind in Figur 3 dargestellt.

Patentansprüche

1. Dermales oder transdermales therapeutisches System enthaltend eine Abdeckfolie mit Barrierefunktion gegen Gase, Aromen und leicht flüchtige Stoffe, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus mindestens einer Trägerschicht und mindestens einer Schicht aus einem anorganisch-organischen Hybridpolymeren (Ormocer®) besteht.
2. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das anorganisch-organische Hybridpolymer (Ormocer®) erhalten wird durch hydrolytische Kondensation von ...
3. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht bzw. die Trägerschichten aus mindestens einem organischen Polymeren besteht bzw. bestehen.
4. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Polymer aus Polyethylen niederer oder hoher Dichte, aus Polypropylen, Polyamid, Polyvinylchlorid, Polyvinylester, Polyester, einer Mischung aus mindestens zwei dieser Polymere oder mindestens einem Copolymeren aus mindestens zwei Monomeren der vorstehend genannten Polymere besteht.
5. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht aus Polyethylentherephthalat besteht.
6. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ormocer®-Schicht eine Dicke zwischen 1 µm und 10 µm aufweist.

7. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche , dadurch gekennzeichnet, daß die Ormocer-Schicht produktseitig auf der Trägerschicht aufgebracht ist.
8. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf beiden Oberflächen der Trägerschicht jeweils mindestens eine Ormocer-Schicht aufgebracht ist .
9. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen leichtflüchtigen Wirkstoff enthält.
10. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Nikotin ist.